

ANIONIC OXYGEN RADICALS CONTAINING THERAPEUTIC AGENTS AND THEIR USE IN PAIN RELIEF

Patent number: WO9632120

Publication date: 1996-10-17

Inventor: GOLDSTEIN NAUM [DE]; LEWIN THOMAS [DE]

Applicant: GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH [DE];; GOLDSTEIN NAUM [DE];; LEWIN THOMAS [DE]

Classification:

- **international:** A61K33/40; A61K33/40; A61K31/645; A61K31/60; A61K31/54; A61K31/485; A61K31/415; A61K31/195; A61K31/19; A61K31/165

- **european:** A61K33/40; A61K45/06

Application number: WO1996DE00493 19960318

Priority number(s): DE19951014522 19950412

Also published as:

 EP0822823 (A1)

 DE19514522 (C1)

Cited documents:

 XP000601381

Abstract of WO9632120

The invention relates to therapeutic agents containing anionic oxygen radicals and/or their secondary or decomposition products and their use in combination with analgesics in relieving pain.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 33/40 // (A61K 33/40, 31:645, 31:60, 31:54, 31:485, 31:415, 31:195, 31:19, 31:165)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32120
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/00493		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SD, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. März 1996 (18.03.96)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 195 14 522.4 12. April 1995 (12.04.95) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): GOLDSTEIN & LEWIN TECHNOLOGY GMBH [DE/DE]; Kas- tanienweg 23, D-14532 Stahnsdorf (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GOLDSTEIN, Naum [DE/DE]; Teltower Damm 170, D-14167 Berlin (DE). LEWIN, Thomas [DE/DE]; Landshuter Strasse 8, D-10779 Berlin (DE).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).			

(54) Title: ANIONIC OXYGEN RADICALS CONTAINING THERAPEUTIC AGENTS AND THEIR USE IN PAIN RELIEF

(54) Bezeichnung: SAUERSTOFFANIONRADIKALE ENTHALTENDE THERAPEUTISCHE MITTEL UND DEREN VERWENDUNG ZUR SCHMERZBEHANDLUNG

(57) Abstract

The invention relates to therapeutic agents containing anionic oxygen radicals and/or their secondary or decomposition products and their use in combination with analgesics in relieving pain.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Sauerstoffanionradikale und/oder deren Folge- und Abbauprodukte enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung in Kombination mit Analgetika zur Behandlung von Schmerzen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Sauerstoffanionradikale enthaltende
therapeutische Mittel und deren
Verwendung zur Schmerzbehandlung

5 Die Erfindung betrifft Sauerstoffanionradikale (Superoxidradikal, abgekürzt im folgenden mit "SAR" oder "Superoxid", $\cdot\text{O}_2^-$) und/oder deren Folge- und Abbauprodukte (z.B. H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2\text{H}$ oder deren Hydratcluster) enthaltende
therapeutische Mittel und deren Verwendung in Kombination
10 mit Analgetika zur Behandlung von Schmerzen.

Die therapeutische Verwendung von Luftionen ist bekannt. Es liegen bisher Erfahrungen zur therapeutischen Anwendung von Luftionen hauptsächlich beim Bronchialasthma und
15 bei chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen vor (Boulatov P.K., (1975), Traitement de l'asthme bronchique par l'aéro - ionisation negative. In: Rager, Ed., Problèmes d'ionization et d'aéro. Paris, Maloine, 178-85). Es gibt aber auch Berichte über ihre erfolgreiche
20 Anwendung bei Verbrennungen, beim Schocksyndrom, bei rheumatischer Arthritis, bei chronischen Schmerzsyndromen, speziell der Migräne, bei essentieller Hypertonie, bei depressiven Zuständen und dem Magengeschwür
25 (Tchijevsky A.L., (1960), [Aeroionization in national economy.], 758 ff., Moskow, Publishing House of the State Planing Commision of the USSR).

Die in der Schmerzbehandlung bisher eingesetzten Therapeutika lassen sich in opioidartige und nicht-opioidartige Analgetika einteilen. Insbesondere zur Behandlung von starken und chronischen Schmerzen werden häufig Opioide bzw. Morphinderivate eingesetzt. Dabei ist man wegen der gravierenden Nebenwirkungen bemüht, das Indikationsgebiet für Morphiate auf eine möglichst kleine
30 Patientengruppe (z. B. Frischoperierte, Schwerstver-
35)

brannte oder Krebspatienten im Endstadium ihrer Krankheit) zu beschränken. Aus diesen Gründen kommen insbesondere bei jüngeren Personen, die unter starken Schmerzen zu leiden haben, starke Analgetika nur sehr zögerlich zum Einsatz.

Ein erheblicher Nachteil dieser Analgetika besteht in den bekannten, zum Teil sehr schweren Nebenwirkungen wie z.B. Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen, Spasmen verschiedener Organe (cerebral, bronchial u. a.), geistige Verwirrung sowie u. a. renaler toxischer Effekte. Darüber hinaus ist bei einer längeren Einnahme dieser Analgetika die Gefahr einer Medikamentenabhängigkeit nicht auszuschließen.

Es ist bekannt, daß negative Luftionen einen Einfluß auf die Wirkung von Morphin haben (Beardwood, C. J. und Jordi, P. M., (1990). Effect of negative air ions on morphin-induced changes in the latency of the tail-flick reflex. Bioelectromagnetics (N.Y.) 11(3), 207-212). In dieser Publikation ist beschrieben, daß bei Ratten, welche negativen Luftionen ausgesetzt waren, die Wirkung von Morphin auf den Schwanzzuckreflex aufgehoben ist.

Die bisher bekannten Literaturquellen und Erfahrungen in der therapeutischen Anwendung von negativen Luftionen weisen Widersprüche und Unklarheiten auf, welche bisher in wesentlichem Umfang die praktische Nutzung der Luftionentherapie behinderten. Eine der Hauptursachen für die widersprüchlichen Befunde liegt in der Konstruktion und Verwendung von unselektiven und ungeeigneten Ionisatoren für eine therapeutische Anwendung. Bei der Nutzung dieser Inhalatoren tritt zudem ein Verlust an physiologisch wichtigen Sauerstoffanionradikalen (SAR) auf dem Weg zum Wirkungsort auf. Es wird daher ein unspezifisches Gemisch negativer Gasionen mit allenfalls geringem Gehalt an Sauerstoffanionradikalen verabreicht.

Mit dem der vorliegenden Erfindung zugrundeliegenden Begriff der "Sauerstoffanionradikale und seiner Folge- oder Abbauprodukte" sind insbesondere die Radikale bzw. Radikalbildner $\cdot\text{O}_2^-$, H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2\text{H}$ oder deren Hydratcluster 5 gemeint, welche eine im erfindungsgemäßen Sinne ähnliche physiologische Wirkung aufweisen.

Durch eine Vorrichtung wie sie beispielsweise in der Offenlegungsschrift DE 41 12 459 A1 beschrieben ist, 10 werden Sauerstoffanionradikale erzeugt. Alternativ zu der physikalischen Bildung von Sauerstoffanionradikalen (DE 41 12 459 A1) ist auch deren chemische bzw. enzymatische Generierung möglich (Fridovich, I., (1970), "Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by 15 milk xanthine oxidase." J. Biol. Chem. 245, 4053).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Wirksamkeit von Analgetika zu steigern, so daß die 20 zur Schmerzbehandlung normalerweise übliche Dosierung erheblich reduziert werden kann.

Aufgrund der Vielzahl individueller Parameter bei der Schmerzbehandlung (individuelle Pharmakokinetik des Analgetikums, Schmerzursache, individuelles Schmerz-empfinden, etc.) lassen sich genaue Angaben zu der 25 normalerweise "üblichen" Dosierung eines Analgetikums vorzugsweise anhand von Vergleichswerten treffen, welche an einem Individuum erhalten wurden.

Die zu erzielenden Vorteile bestehen vor allem in einer 30 Verminderung der nicht unerheblichen Gefahren von Nebenwirkungen und Medikamentenabhängigkeiten.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die kombinierte 35 Verwendung von Sauerstoffanionradikalen oder deren Abbauprodukten und einem Analgetikum gelöst. Hierbei werden die Sauerstoffanionradikale aufgrund ihres

metastabilen Zustandes unmittelbar vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung des Analgetikums in einer geeigneten Vorrichtung selektiv generiert (vgl. z. B. DE 41 12 459 A1) oder mit Hilfe einer geeigneten, zu applizierenden chemischen Rezeptur selektiv generiert. Beispielsweise ist die Applikation von Liposomen vorstellbar, welche als Träger für Enzyme dienen (z. B. Xanthinoxidase) und auf diese Weise Sauerstoffanionradikale und deren Folgeprodukte ausschließlich am Zielort generieren. Die Applikation der Sauerstoffanionradikale erfolgt vorzugsweise verlustarm durch Inhalation oder intranasale Applikation. Der Zeitpunkt liegt vorzugsweise vor und/oder während der Gabe eines Analgetikums. Alternativ ist jedoch auch eine alternierende Intervalltherapie von SAR und Analgetikum geeignet, wobei die Sauerstoffanionradikale mit einer Bildungsgeschwindigkeit von $100 \text{ pmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$ bis $1 \text{ fmol l}^{-1}\text{s}^{-1}$ zur Verfügung gestellt werden. Das Analgetikum kann in der jeweils gebräuchlichen Weise verabreicht werden.

Der neuartige Effekt, welcher der vorliegenden Erfindung zugrundeliegt, besteht in einer synergistischen antinotizeptiven Wirkung von Sauerstoffanionradikalen und/oder seiner Folge- oder Abbauprodukte und dem applizierten Analgetikum, so daß die zur Erzielung eines definierten Effektes erforderliche Dosis um mindestens 50 % reduziert werden kann.

Um den erfindungsgemäßen synergistischen Effekt zu erreichen, sind beispielsweise die folgenden Analgetika geeignet: Morphine, Morphinderivate und Morphinanaloga, andere Narkoanalgetika, Analgetika pflanzlichen Ursprungs, nicht-opioidartige Analgetika wie z.B. 3,5-Pyrazolinonderivate, Paracetamol, 3,5-Pyrazolidindionderivate, Salicylsäurederivate, Anthranilsäurederivate, Arylessigsäurederivate, Arylpropionsäurederivate, Azapropazon, Piroxicam, Tenoxicam. Ebenfalls denkbar ist

der Einsatz der Sauerstoffanionradikale in Kombination mit Sedativa wie beispielsweise Barbiturate, Methaqualon, Chloralhydrat, Benzodiazepine, Doxylaminsuccinat, Diphenhydramin u.a..

5

Überraschend wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäße Verwendung von Sauerstoffanionradikalen in Kombination mit Analgetika deutliche synergistische antinozizeptive Effekte zeigt.

10

Dies ist umso überraschender im Hinblick auf die Veröffentlichung in Bioelectromagnetics (N.Y.) 11(3), 207-212, 1990, in der eine Abschwächung der Wirkung von Morphin durch negative Luftionen beschrieben ist.

15

Eindrucksvolle Wirkungen zeigte die Verabreichung von Sauerstoffanionradikalen oder H_2O_2 in tierexperimentell gestützten Schmerzuntersuchungen. Bei der tierexperimentellen Behandlung starker Schmerzen (3. Stufe von 3 nach Melzack, Sonderdruck, "Morphium und schwere chronische Schmerzen", Spektrum der Wissenschaft, 1991) ist bei Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels nur ca. 1/20 der Morphiumderivat-Dosis zur Erzielung einer vergleichbaren Schmerzunterdrückung notwendig.

20

Bereits eine Reduzierung der therapeutisch erforderlichen Dosis um 50 Prozent stellt einen enormen Fortschritt des Standes der Technik dar, da hierdurch potentielle Nebenwirkungen stark reduziert werden.

30

Zur tierexperimentellen Prüfung der schmerzhemmenden Wirkung eines Medikamentes stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl, die dem Fachmann bekannt sind.

35

In den nachfolgend aufgeführten Beispielen wurde der Test der Schmerzempfindlichkeit nach Randall-Selitto mit einem Analgesimeter (Ugo Basile, Italien) durchgeführt. Hierbei

wurde die Intensität des kritischen Druckes (IKD) bestimmt, den ein Plastik-Konus auf die Hinterpfote einer Ratte ausüben muß, bis das Tier seine Pfote zurückzieht. Die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungen werden in 5 relativen Skaleneinheiten des Gerätes angegeben, eine relative Skaleneinheit entspricht einer Druckzunahme um 20 g.

10 Zunächst wurde bei jedem Tier die Basallinie der IKD durch 3 Messungen in Intervallen von 5-10 min und Mittelwertbildung bestimmt. Im weiteren Verlauf des Experimentes wurde, nachdem die unterschwelligen Dosen der Analgetika ermittelt wurden, die Schmerzempfindlichkeit über einen Zeitraum von 3 bis 3,5 Stunden in 30 min 15 Intervallen gemessen. Die erste Messung erfolgte 30 min nach Applikation der antinozizeptiven Substanzen.

20 Als weiteres Testsystem diente der dauernde chemische Reiz nach Melzack. Hierbei wurde dem Versuchstier unmittelbar vor der Applikation des Analgetikums eine 3,5%ige Formaldehydlösung in die Vorderpfote gespritzt und anschließend die Zeitdauer bestimmt, bis das Tier diese Pfote wieder auf den Boden setzte.

25 Nach Melzack (Sonderdruck, "Morphium und schwere chronische Schmerzen", Spektrum der Wissenschaft, 1991) unterscheidet man zwei verschiedene neuronale Systeme für die Schmerzempfindung, das mediale System für den chronischen Schmerz (tonischer Schmerz) und das laterale 30 System, das für akuten Schmerz (phasischer Schmerz) verantwortlich ist. Zur Untersuchung der antinozizeptiven Wirkung bei chronischen Schmerzen wurde daher das Schmerztestverfahren zur Bestimmung tonischer Schmerzen (Formaldehyd-Test nach Melzack und Test nach Randall- 35 Selitto) verwendet.

Es wird darauf hingewiesen, daß während des Tests bei allen Versuchstieren eine charakteristische Verminderung der IKD im Sinne einer Sensibilisierung der Schmerzempfindung zu beobachten war und bei der statistischen 5 Auswertung der Daten entsprechend berücksichtigt wurde.

Die prozentuale Zunahme des IKD, durch den die analgetische Wirkung quantifiziert werden kann, wurde nach folgender Formel berechnet:

10

$$\frac{(\text{IKD}_{\text{exp},i} - \text{IKD}_{\text{exp},0}) - (\text{IKD}_{k,i} - \text{IKD}_{k,0})}{\text{IKD}_{k,i}} \times 100\%$$

15

wobei $\text{IKD}_{\text{exp},0}$ und $\text{IKD}_{k,0}$ die Anfangswerte der IKD in der Versuchs- und Kontrollgruppe bezeichnen und $\text{IKD}_{\text{exp},i}$ und $\text{IKD}_{k,i}$ die IKD-Werte der beiden Gruppen zum Zeitpunkt i.

20

Die unterschwellige Dosis der zu untersuchenden Analgetika wurde zu Beginn der Tests ermittelt; das Verfahren ist exemplarisch für Promedol (1 mg/kg) aufgeführt (Beispiel 1). In analoger Weise wurde die unterschwellige Dosis von Metamizol-Natrium zu 30 mg/kg sowie die von Morphin zu 0,5 mg/kg Körpergewicht bestimmt. Mit den unterschwelligen Dosen der Analgetika wurde der synergistische Effekt durch die SAR in den 25 folgenden Beispielen 1 bis 7 getestet.

30

Die Inhalation von Sauerstoffanionradikalen potenziert signifikant die analgetische Wirksamkeit von Morphin ebenso wie die des narkotischen Analgetikums Promedol, das Analogon des Phenyl-N-Methylpethydin-Teiles des Morphins (z.B. Demerol, Dolantin®, Dolosal). Diese synergistische Wirkung stellt sich sowohl unmittelbar nach einer 50-minütigen Inhalation der Sauerstoffanionradikale als auch nach Verlauf von 2 Stunden nach der 35 Inhalation ein. Hierbei wurden jeweils unterschwellige

Dosen der Analgetika verwendet. Als VersuchsmodeLL diente der Randall-Selitto Test (Beispiel 2 und 7).

Die Inhalation von Sauerstoffanionradikalen potenziert ebenso wie die intranasale Verabreichung von H₂O₂ die analgetische Wirkung des nicht-opioidartigen Analgetikums Natrium-Phenyldimethylpirasolon-methylaminomethan-sulfonat (syn. Algocalmin, Metapyrin, Metamizol). Die potenzierende Wirkung entwickelt sich unmittelbar nach der Inhalation und bei unterschwelligen Dosen des Analgetikums. Als VersuchsmodeLL diente ebenfalls der Randall-Selitto Test (Beispiele 3 und 6).

Die Inhalation von Sauerstoffanionradikalen potenziert ebenso wie die intranasale Verabreichung von H₂O₂ die analgetische Wirkung des morphinhaltigen narkotischen Analgetikums Omnopon (Omnoponum, Pantoponum), welches die folgende Zusammensetzung aufweist: 48-50% des Morphins, 29,9-34,2% von anderen Opium-Alkoloiden und ca. 15% des Vasodilators Papaverin. Der synergistische Effekt wurde bei erniedrigten Dosen des Analgetikums (ca. 20% der normalen Dosis) erzielt. Als VersuchsmodeLL diente der dauernde chemische Reiz nach Melzack (Beispiel 8).

25

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Größe der Versuchsgruppen betrug jeweils 10 Tiere, falls nicht anders genannt.

30

Beispiel 1: Ermittlung der unterschwelligen Dosis von Promedol (Fig.1).

Es wurden 3 verschiedene Dosierungen des Analgetikums Promedol in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:

5 mg/kg, 2 mg/kg und 1 mg/kg. Das Analgetikum wurde weißen Ratten in einem Volumen von 0,2 ml intraperitoneal appliziert, den weißen Ratten der Kontrollgruppe wurde Wasser gespritzt.

5 Bei einer Dosis von 5 mg/kg wurde eine maximale Veränderung der IKD 30 Minuten nach der Applikation des Analgetikums beobachtet, der Wert nahm um 72% gegenüber der basalen IKD und um 96% gegenüber der Kontrollgruppe zu. Signifikante Unterschiede bestanden über einen Zeitraum
10 von 90 Minuten.

Bei einer Dosis von 2 mg/kg wurde eine maximale Veränderung der IKD ebenfalls 30 Minuten nach der Applikation des Analgetikums beobachtet, der Wert nahm um 27% gegenüber der basalen IKD und um 75% gegenüber der
15 Kontrollgruppe zu. Signifikante Unterschiede bestanden über einen Zeitraum von 120 Minuten.

Bei einer Dosis von 1 mg/kg konnten keine signifikanten Veränderungen der IKD gegenüber des Basalwertes und der Kontrollgruppe beobachtet werden. Diese unterschwellige
20 Dosis wurde bei den weiteren Versuchen eingesetzt.

Beispiel 2: Synergistische Wirkung von Sauerstoffanionradikalen und Promedol (Fig.2).

25 Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:

1. [Kontrolle] ohne Inhalation, Applikation von Wasser
2. [Promedol] ohne Inhalation, Applikation von Promedol
- 30 3. [SAR] mit Inhalation, Applikation von Wasser
4. [SAR+Promedol] mit Inhalation, Applikation von Promedol

35 Nach der Bestimmung der Basal-IKD wurden die Tiere der 3. und 4. Versuchsgruppe für die Dauer von 50 Minuten in einer Atmosphäre mit Sauerstoffanionradikalen gehalten (1 pM s⁻¹), danach wurde Promedol in einer unterschwell-

ligen Dosis (1 mg/kg) oder destilliertes Wasser injiziert. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt und zeigen 30 Minuten nach der Applikation des Analgetikums für die 4. Versuchsgruppe eine signifikante Erhöhung der 5 IKD um 29% ($p < 0.05$), nach 90 Minuten um 24% ($p < 0.05$) und nach 150 Minuten um 54% ($p < 0.01$) im Vergleich zur 3. Versuchsgruppe. Im Vergleich zur 2. Versuchsgruppe betrug die signifikante Vergrößerung des IKD-Wertes nach 10 120 und 150 Minuten 42% ($p < 0.05$) und 88% ($p < 0.01$). Signifikante Unterschiede bestanden über einen Zeitraum von über 180 Minuten.

Beispiel 3: Synergistische Wirkung von Sauerstoffanionradikalen und Metamizol-Natrium (= Baralgin[®]) 15 (Fig.3).

Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:
20 1. [Kontrolle] ohne Inhalation, Applikation von Wasser
2. [Metamizol] ohne Inhalation, Applikation von Metamizol
3. [SAR] mit Inhalation, Applikation von Wasser
4. [SAR+Metamizol] mit Inhalation, Applikation von 25 Metamizol

Nach der Bestimmung der Basal-IKD wurden die Tiere der 3. und 4. Versuchsgruppe für die Dauer von 50 Minuten in einer Atmosphäre mit Sauerstoffanionradikalen gehalten (1 pM s⁻¹), danach wurde Metamizol in einer unterschwelligen Dosis (30 mg/kg) oder destilliertes Wasser injiziert. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 dargestellt und zeigen 150 Minuten nach der Applikation des Analgetikums für die 4. Versuchsgruppe eine signifikante Erhöhung der 30 IKD um 64% ($p < 0.01$) im Vergleich zur 3. Gruppe. Im Vergleich zur [Metamizol]-Gruppe betrug die Vergrößerung des 35

IKD-Wertes nach 150 Minuten 61% ($p < 0.01$), nach 180 Minuten 89% ($p < 0.01$) und nach 210 Minuten 83% ($p < 0.01$). Signifikante Unterschiede bestanden nur in der späten Phase, d.h. später als 120 Minuten nach der Applikation des Analgetikums.

5 Beispiel 4: Synergistische Wirkung von Sauerstoffanionradikalen und 2 Stunden verzögerter Applikation von Promedol (Fig.4).

10

Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:

1. [SAR] mit Inhalation, Applikation von Wasser
2. [SAR+Promedol] mit Inhalation, Applikation von Promedol

15

Nach der Bestimmung der Basal-IKD wurden die Tiere der beiden Versuchsgruppen für die Dauer von 50 Minuten in einer Atmosphäre mit Sauerstoffanionradikalen gehalten (1 pM s^{-1}), erst 2 Stunden später wurde Promedol in einer unterschwelligen Dosis (1 mg/kg) oder destilliertes Wasser appliziert. Die Ergebnisse sind in Fig. 4 dargestellt. Im Vergleich zur 1. Versuchsgruppe betrug die Vergrößerung des IKD-Wertes nach 150 Minuten 35% ($p < 0.05$) und nach 180 Minuten 46% ($p < 0.05$).

20

Signifikante Unterschiede bestanden in einer späten Phase, d.h. ca. 150 Minuten nach Applikation des Analgetikums.

30

Beispiel 5: Einfluß von Nialamid auf die synergistische Wirkung von SAR und Promedol (Fig.5).

Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:

35

1. [Nialamid+Superoxid+Promedol] mit Inhalation, Applikation von Nialamid und Promedol

2. [Nialamid+Superoxid] mit Inhalation,
Applikation von Nialamid
3. [Superoxid+Promedol] mit Inhalation,
Applikation von Promedol
- 5 4. [Superoxid] mit Inhalation, Applikation von Wasser

Nach der Bestimmung der Basal-IKD erhielten die Tiere der 1. und 2. Versuchsgruppe intraperitoneal Nialamid (1 mg/kg in 0.2 ml wässriger Lösung), die anderen Ratten 10 erhielten 0,2 ml Wasser. Eine Stunde später, nachdem die Wirkung des MAO-Inhibitors Nialamid eingesetzt hatte, wurden die Tiere 50 Minuten lang in einer Atmosphäre mit Sauerstoffanionradikalen gehalten (1 pM s^{-1}) und gleich danach Promedol in einer unterschwelligen Dosis (1 mg/kg) 15 oder destilliertes Wasser appliziert. Die Ergebnisse sind in Fig. 5 dargestellt. Die 2. und 4. Gruppe zeigte während der gesamten Meßdauer ein relativ stabiles Niveau der IKD. Die 3. Gruppe zeigte einen biphasischen analgetischen Effekt, während in der ersten Versuchsgruppe 20 durch die Applikation von Nialamid selektiv nur die spätere der beiden analgetischen Phasen blockiert werden konnte.

25 Beispiel 6: Synergistische Wirkungen von H_2O_2 und Metamizol-Natrium (= Baralgin[®]) oder Promedol (Fig. 6).

30 Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Randall-Selitto untersucht:

1. [Kontrolle] intranasale Applikation von H_2O , nach 15 Minuten intraperitoneale Injektion von H_2O
2. [Peroxid] intranasale Applikation von H_2O_2 , nach 15 Minuten intraperitoneale Injektion von H_2O

3. [Peroxid+Promedol] intranasale Applikation von
H₂O₂, nach 15 Minuten intraperitoneale
Injektion von Promedol

4. [Peroxid+Metamizol] intranasale Applikation von
5 H₂O₂, nach 15 Minuten intraperitoneale
Injektion von Metamizol-Natrium

Nach der Bestimmung der Basal-IKD wurde den Tieren Wasser
bzw. H₂O₂ (50 µl, 10 µM) intranasal appliziert und nach
10 15 Minuten das jeweilige Analgetikum in seiner unter-
schwelligen Dosis oder destilliertes Wasser appliziert.
Die Ergebnisse sind in Fig. 6 dargestellt, die 1. und
2. Gruppe zeigten im Verlauf der IKD keine Unterschiede.
Während die 3. Versuchsgruppe (H₂O₂ und Promedol) keinen
15 signifikanten synergistischen Effekt zeigte, konnte in
der 4. Versuchsgruppe bereits nach 30 Minuten eine
signifikante Erhöhung der IKD um 37% (p < 0.05) im
Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Im
Vergleich zur [Peroxid]-Gruppe betrug die Vergrößerung
20 des IKD-Wertes nach 90 Minuten 43% (p < 0.05).

Beispiel 7: Synergistische Wirkung von Sauerstoffanion-
radikalen und Morphin (Fig. 7).

25

Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test
nach Randall-Selitto untersucht:

1. [Kontrolle] ohne Inhalation, Applikation von Wasser
2. [Morphin] ohne Inhalation, Applikation von Morphin

30 3. [SAR] mit Inhalation, Applikation von Wasser

4. [SAR+Morphin] mit Inhalation, Applikation von Morphin

5. [Naloxon] ohne Inhalation, Applikation von Naloxon
und Wasser

35 6. [Naloxon+Morphin] ohne Inhalation, Applikation von
Naloxon und Morphin

7. [Naloxon+SAR] mit Inhalation, Applikation von Naloxon
und Wasser

8. [Naloxon+SAR+Morphin] mit Inhalation, Applikation von
Naloxon und Morphin

5

Nach der Bestimmung der Basal-IKD wurden die Tiere der
3., 4., 7. und 8. Versuchsgruppe für die Dauer von
50 Minuten in einer Atmosphäre mit Sauerstoffanion-
radikalen gehalten (1 pM s^{-1}), sofort danach wurde, den
10 oben genannten Versuchsgruppen entsprechend, Morphin in
einer unterschwelligen Dosis (0,5 mg/kg) oder destil-
liertes Wasser appliziert. Naloxon wurde bereits 15
Minuten vor der Inhalation in einer Dosis von 0,5 mg/kg
verabreicht. Der kritische Druck wurde 30, 60, 120 und
15 180 Minuten nach der Morphin-Injektion gemessen. Die
gewonnenen Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2
aufgeführt sowie in Fig. 7A und 7B graphisch dargestellt.

20

25

30

35

Tab. 1

Die Wirkung der Superoxid-Inhalation auf analgetische Effekte des Morphins
(unterschwellige Dosis)

Tiergruppe	IKD-Basalwert	Zeit nach der Morphin-Injektion in min		
		30	60	120
Kontrolle n = 10	5,9 ± 0,9	5,0 ± 0,7	5,1 ± 0,8	5,0 ± 1,0
Morphin n = 10	5,8 ± 0,8	6,4 ± 2,2	5,6 ± 0,9	5,4 ± 1,6
Superoxid n = 12	5,7 ± 0,6	6,0 ± 1,5	4,8 ± 0,5	4,6 ± 0,8
Superoxid+Morphin n = 16	5,8 ± 0,8	6,9 ± 1,3	7,3 ± 3,4	7,0 ± 3,0
				5,1 ± 0,9

Tab. 2

Die Wirkung des Naloxon auf analgetische Effekte der kombinierten Superoxid-Inhalation und Morphin-Gabe (unterschwellige Dosis)

Tiergruppe	IKD-Basalwert	Zeit nach der Morphin-Injektion in min		
		30	60	120
Naloxon n = 10	5,9 ± 0,8	5,7 ± 1,0	5,6 ± 1,1	5,2 ± 0,7
Naloxon+Morphin n = 10	6,2 ± 0,7	6,3 ± 1,2	5,7 ± 0,9	5,4 ± 1,1
Naloxon+Superoxid n = 12	6,3 ± 1,3	5,6 ± 1,1	5,6 ± 0,9	5,1 ± 0,8
Naloxon+Superoxid+Morphin n = 12	6,0 ± 0,8	5,7 ± 1,2	5,5 ± 1,6	5,5 ± 1,1

Beispiel 8: Bestimmung des Dauerschmerzes weißer Ratten

Es wurden die folgenden Versuchsgruppen in einem Test nach Melzack untersucht:

- 5 1. [Kontrolle] ohne Analgetikum
2. [Omnopon] intraperitoneale Injektion von Omnopon
3. [Superoxid + Omnopon] Inhalation von Superoxid und intraperitoneale Injektion von Omnopon
4. [H₂O₂ + Omnopon] intranasale Applikation von H₂O₂ und
- 10 intraperitoneale Injektion von Omnopon

Anzahl der Tiere: [Kontrolle] = 16

[Omnopon] = 7

[Superoxid + Omnopon] = 9

15 [H₂O₂ + Omnopon] = 7

Den Versuchstieren aller Gruppen wurde zunächst 100 µl einer 3,5 %igen Formaldehydlösung (in 0,9%iger NaCl-Lösung) subkutan in die Vorderpfote injiziert.

20 Omnopon wurde den Tieren der Gruppe 2 - 4 in einer für dieses Schmerzmodell oberschwelligen Dosis von 0,1 mg/kg in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal und innerhalb von einer Minute nach Injektion der Formaldehydlösung appliziert. Die Applikation der 25 Sauerstoffanionradikale (Gruppe 3) erfolgte durch Inhalation für einen Zeitraum von 45-60 Minuten in einem Abstand von 5-10 cm von der Ionisationselektrode und bereits vor der Injektion der Formaldehydlösung.

Den Tieren der Gruppe 4 wurde jeweils 50 µl einer 10 µM Wasserstoffperoxid-Lösung (mit 0,9 % Kochsalz) sowie die Formaldehyd- und Omnopon-Lösung innerhalb von einer 30 Minute in jede Nasenhöhle verabreicht.

Von dem Zeitpunkt der Formaldehydinjektion an wurde die Zeitdauer bestimmt, bis die Ratten die betroffene Vorderpfote erstmalig wieder zur Bodenberührung einsetzten.

Bei den Tieren der Gruppe 1 (Kontrolle ohne Analgetikum) betrug dieser Wert durchschnittlich 70 min \pm 8 min, in der Gruppe 2 (Omnopon in oberschwelliger Dosis) war die Zeitdauer 12 min \pm 1,7 min, die Tiere, denen Superoxid 5 und Omnopon verabreicht wurde (Gruppe 3) setzten bereits nach 6,1 min \pm 0,7 min ihre Pfote auf und die der Gruppe 4 (H_2O_2 + Omnopon) schon nach 2,1 min \pm 0,6 min.

10

Fig. 1: Wirkung von Promedol verschiedener Dosierung auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im Randall-Selitto Test.

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

15 Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

durchgezogene Linie: Kontrollgruppe

gestrichelte Linie: Versuchsgruppe

20 Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 10

* p < 0.05; ** p < 0.01

Fig. 2: Wirkung von unmittelbar nach Inhalation von 25 Sauerstoffanionradikalen injiziertem Promedol (1 mg/kg) auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im Randall-Selitto Test.

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

30 Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 16
* p < 0.05 ** p < 0.01

Fig. 3: Wirkung von unmittelbar nach Inhalation von Sauerstoffanionradikalen injiziertem Metamizol-Natrium unterschwelliger Dosis (30 mg/kg) auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im

5 Randall-Selitto Test.

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

10 Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 10

*** p < 0.01

Fig. 4: Wirkung von zwei Stunden nach Inhalation von Sauerstoffanionradikalen injiziertem Promedol auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im

15 Randall-Selitto Test.

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

20 Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 8

* p < 0.05

Fig. 5: Einfluß von Nialamid (1 mg/kg) auf die Promedol-vermittelte Analgesie weißer Ratten im Randall-Selitto Test 1 Stunde nach der Inhalation von Sauerstoffanionradikalen.

25 Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

30 Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 6

* p < 0.05

Fig. 6: Wirkung von Promedol (1 mg/kg) und Metamizol-Natrium (30 mg/kg) nach intranasaler Injektion von H_2O_2 auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im Randall-Selitto Test.

5

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

Anzahl der Tiere: je Gruppe n = 10

10

* p < 0.05

Fig. 7A: Wirkung von unmittelbar nach Inhalation von Sauerstoffanionradikalen injiziertem Morphin (0,5 mg/kg) auf die Schmerzempfindlichkeit weißer Ratten im Randall-Selitto Test.

15

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

20

Anzahl der Tiere: n = siehe Tab. 1

Fig. 7B: Einfluß von Naloxon (0,5 mg/kg) auf die Morphin- und/oder Superoxid-vermittelte Analgesie weißer Ratten im Randall-Selitto Test.

25

Abszisse: Zeit nach Applikation (min)

Ordinate: Willkürliche Einheiten der Skalierung des Analgesimeters. Der Wert 0 entspricht der ermittelten Basis-IKD.

30

Anzahl der Tiere: n = siehe Tab. 2

Patentansprüche

5

1. Pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von Schmerzen, bestehend aus einem herkömmlichen Analgetikum, insbesondere einem Analgetikum zur Bekämpfung starker Schmerzen und Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten.

10

2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Analgetika Morphine, Morphin-Derivate oder Morphinanaloga sind.

15

3. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Analgetika nicht-opioidartige Verbindungen sind.

20

4. Pharmazeutisches Mittel nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sauerstoffanionradikale und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte wie Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, andere aktivierte Sauerstoffspezies oder deren Hydratcluster sind.

25

5. Verwendung von Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten zur Herstellung eines Zwei-Komponenten-Arzneimittels, dessen eine Komponente die Sauerstoffanionradikale und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte enthält, welche gasförmig und/oder in gelöster Form vorliegen und dessen weitere Komponente ein Analgetikum ist.

35

6. Verwendung von Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis des applizierten Analgetikums 50 oder weniger Prozent der üblichen therapeutischen Dosis beträgt.
5
7. Verwendung von Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Analgetika Morphine, Morphin-Derivate oder Morphinanaloga sind.
10
8. Verwendung von Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Analgetika nicht-
15 opioidartige Verbindungen sind.

Fig. 1

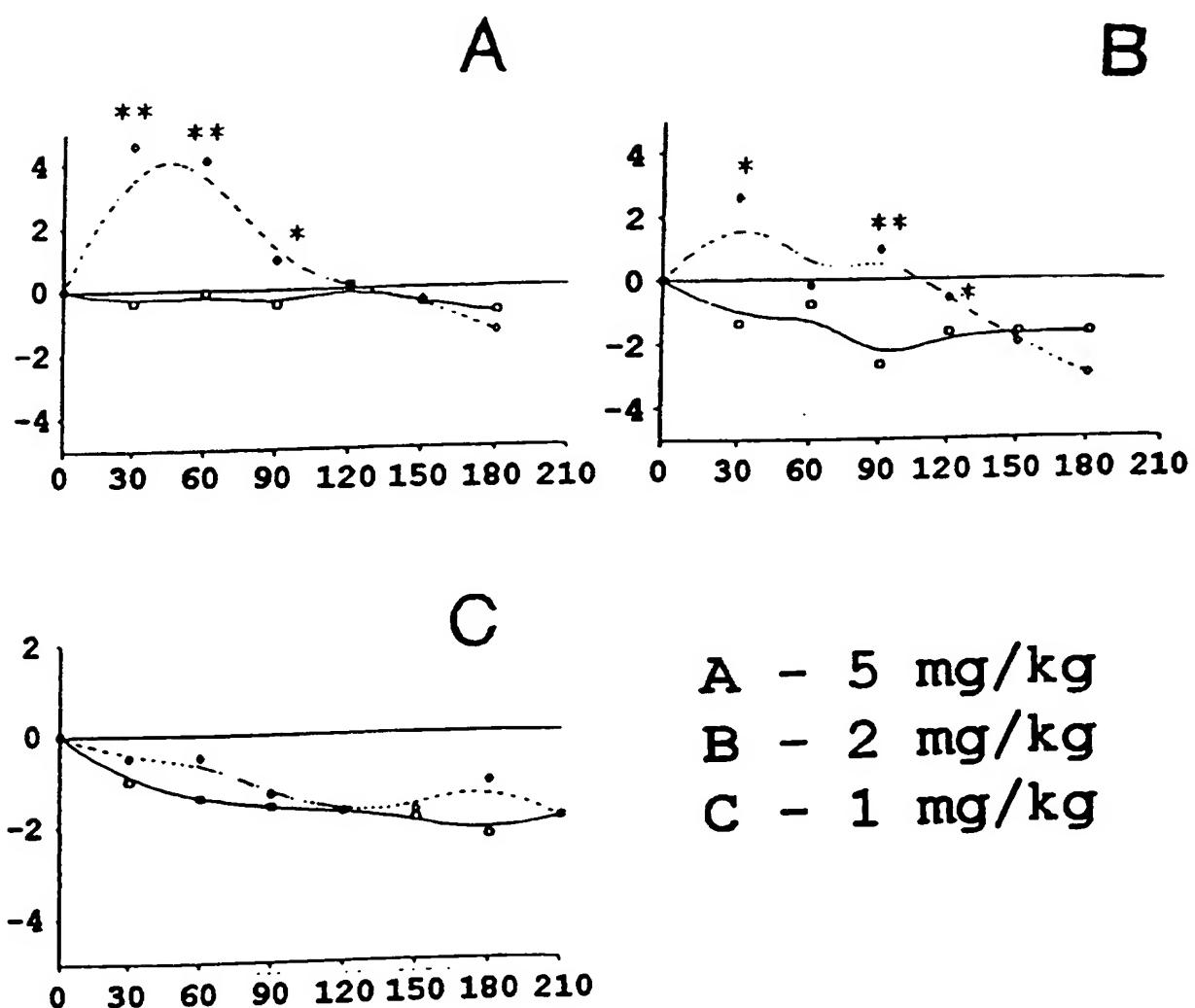


Fig. 2

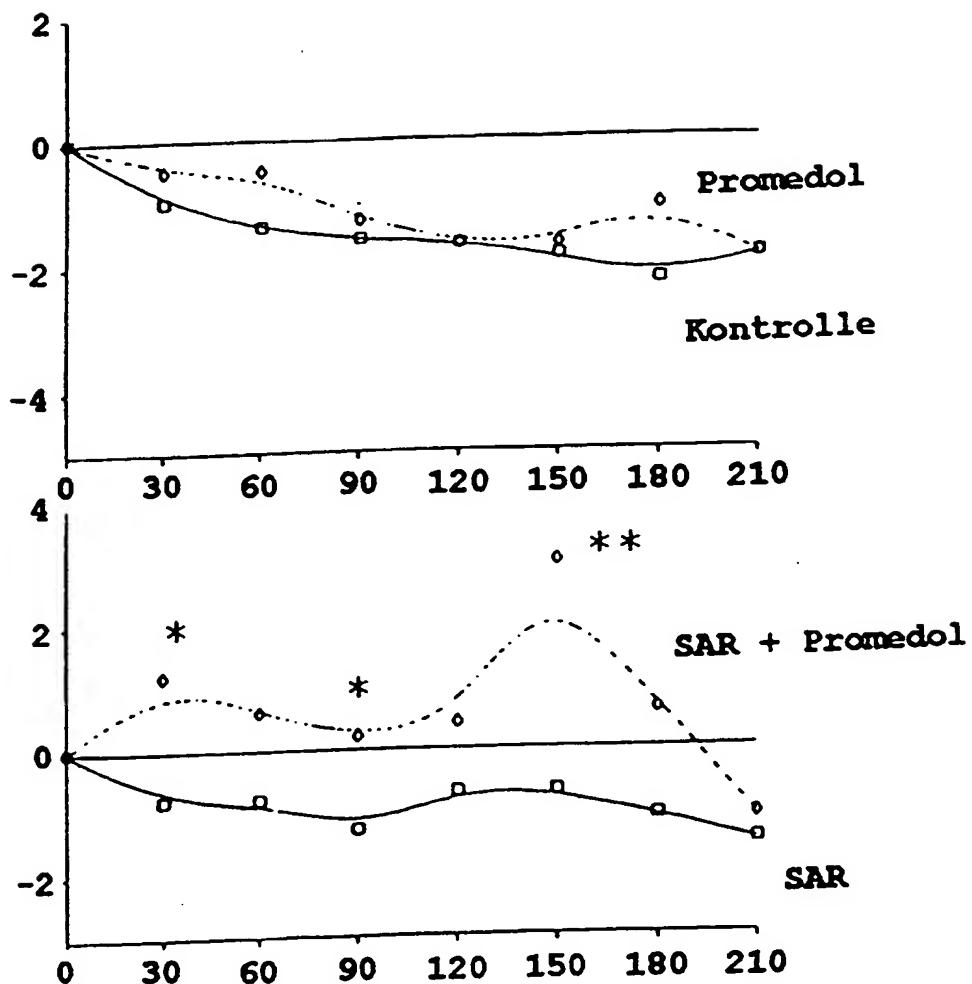


Fig. 3:

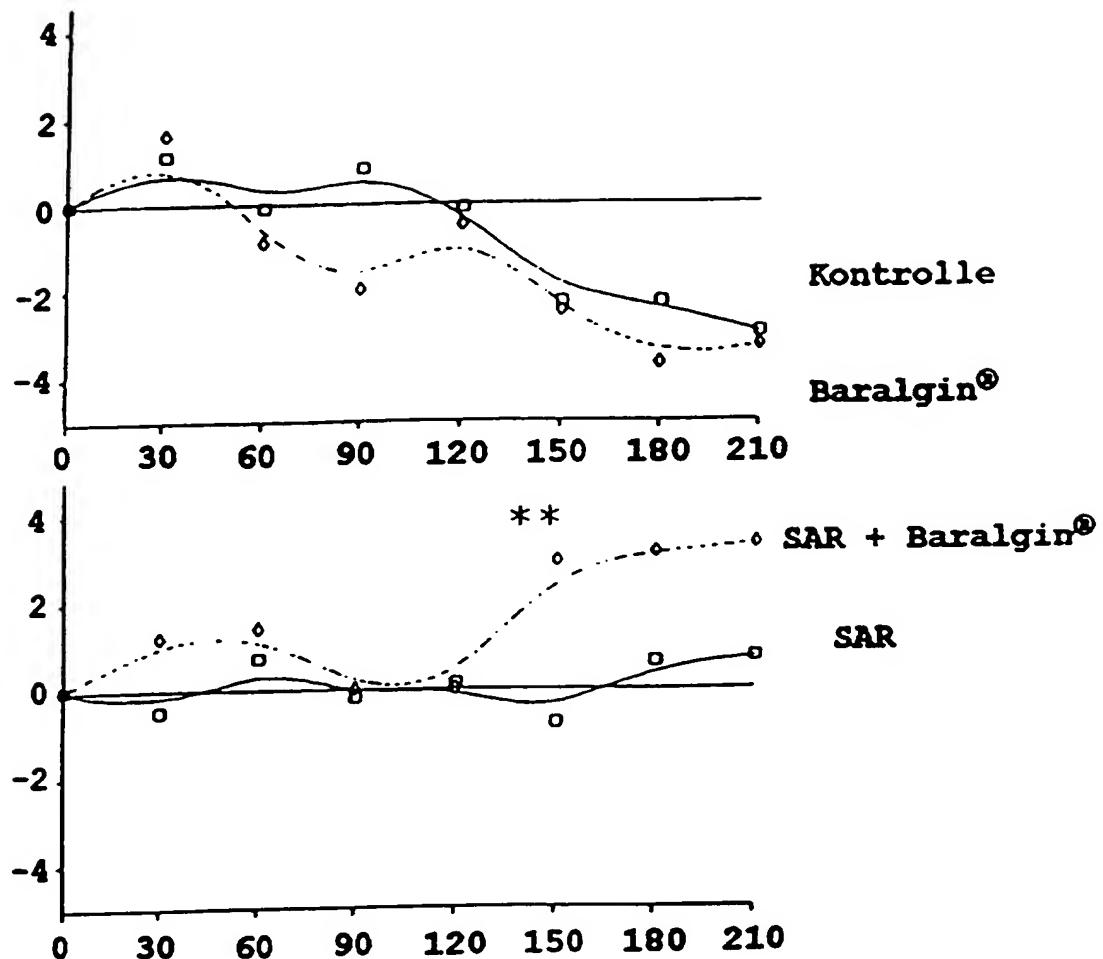


Fig. 4

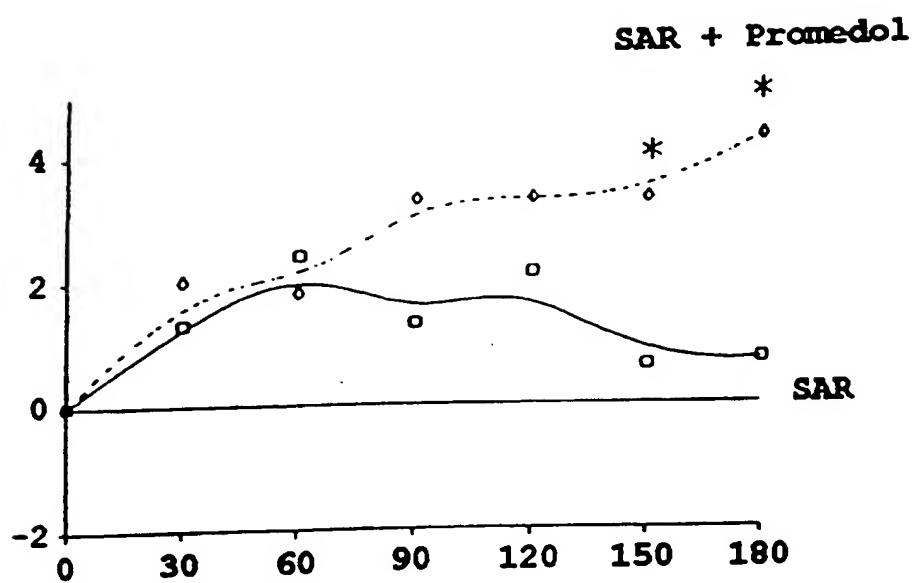


Fig. 5

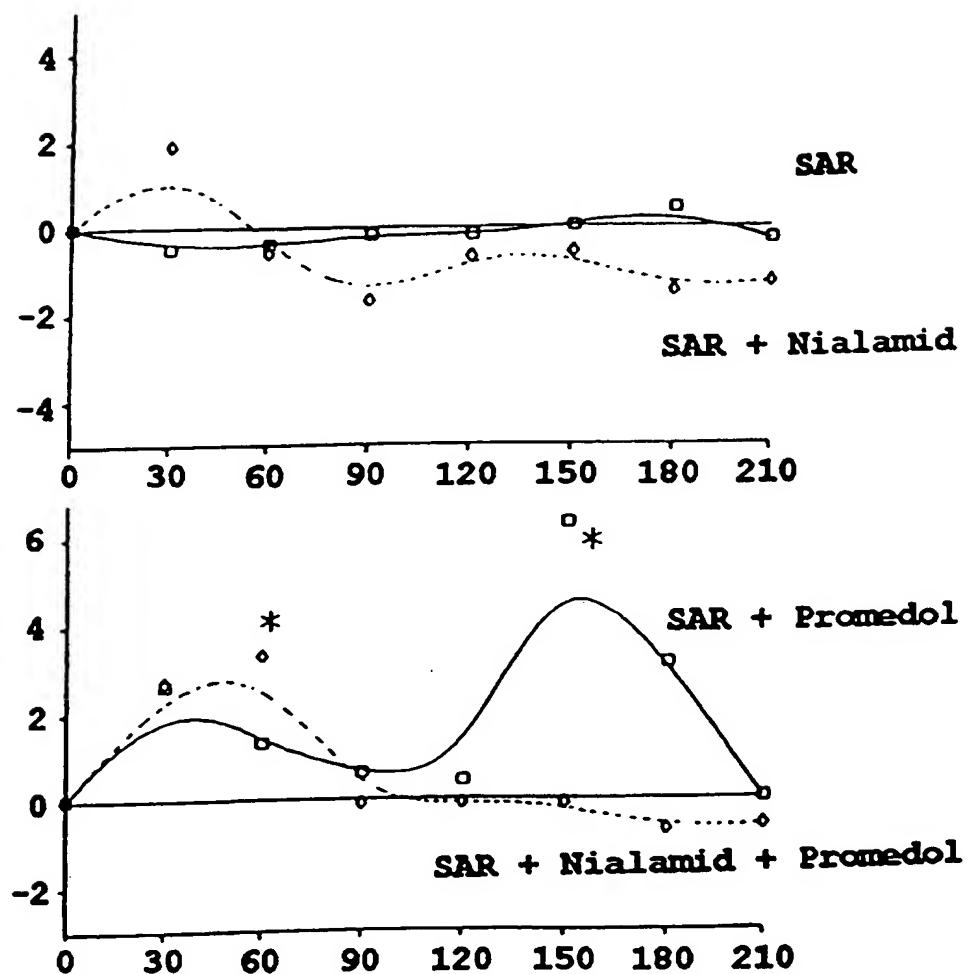


Fig. 6

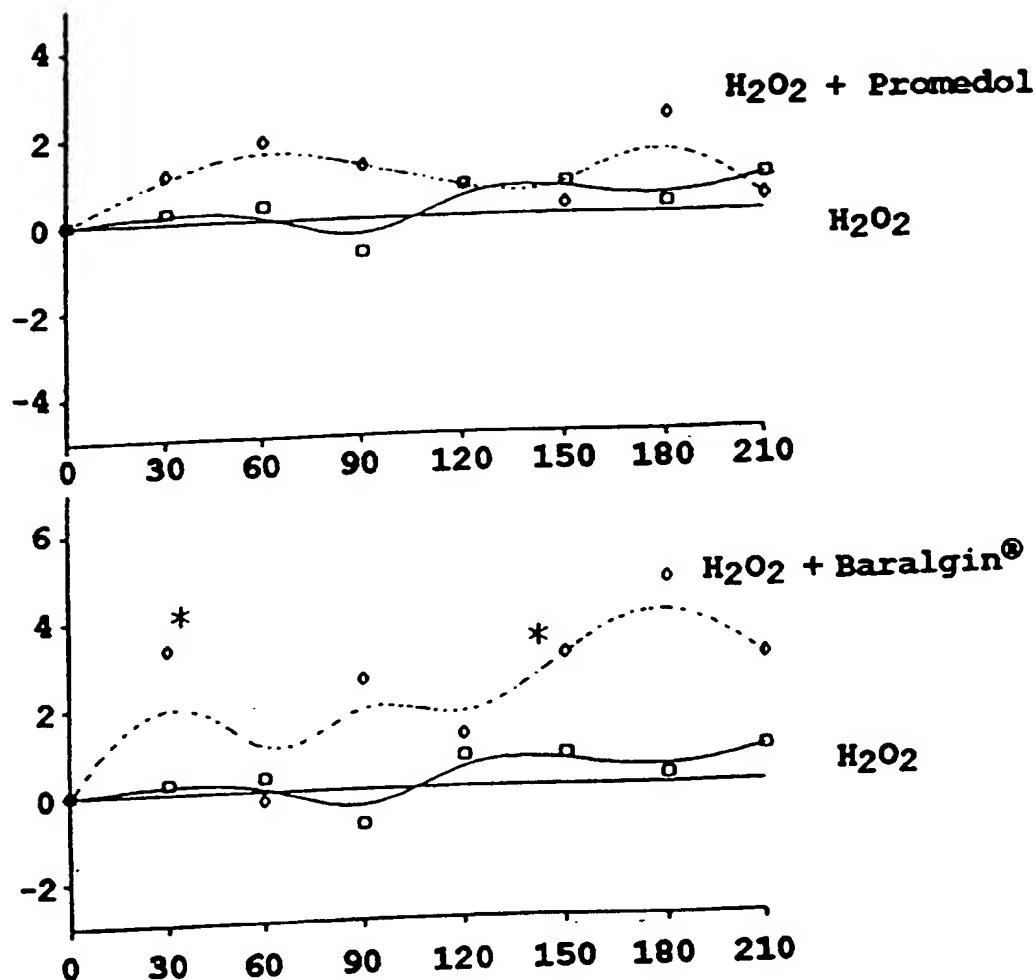


Fig. 7A

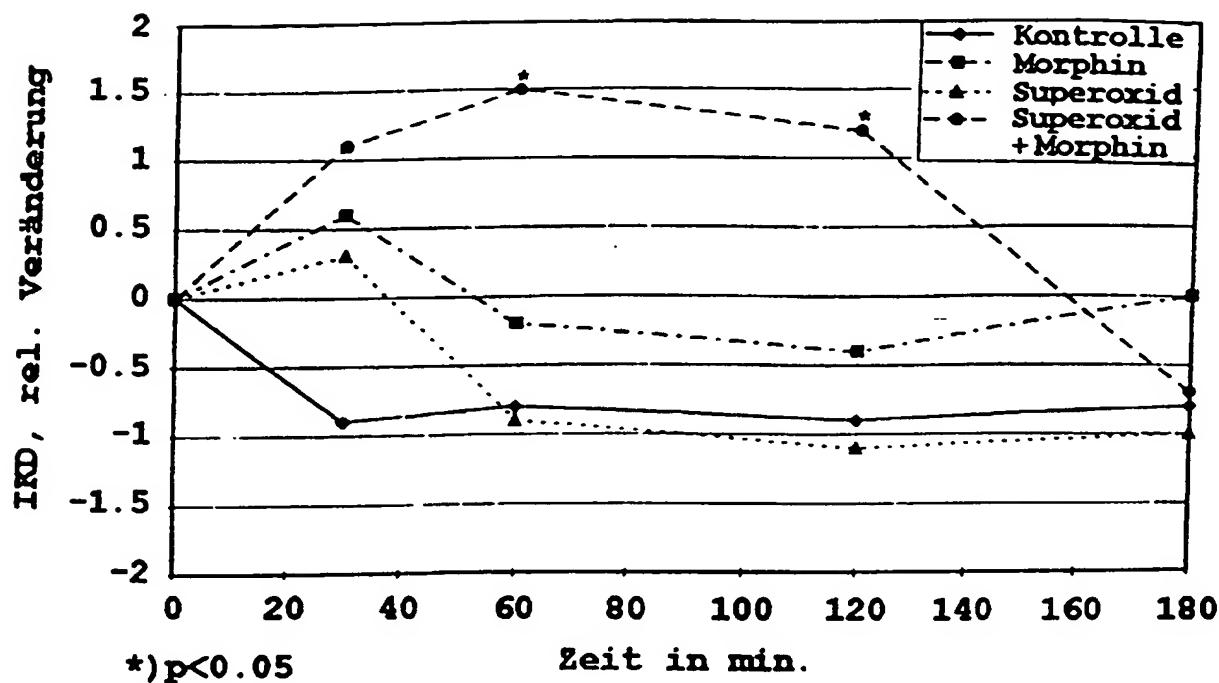
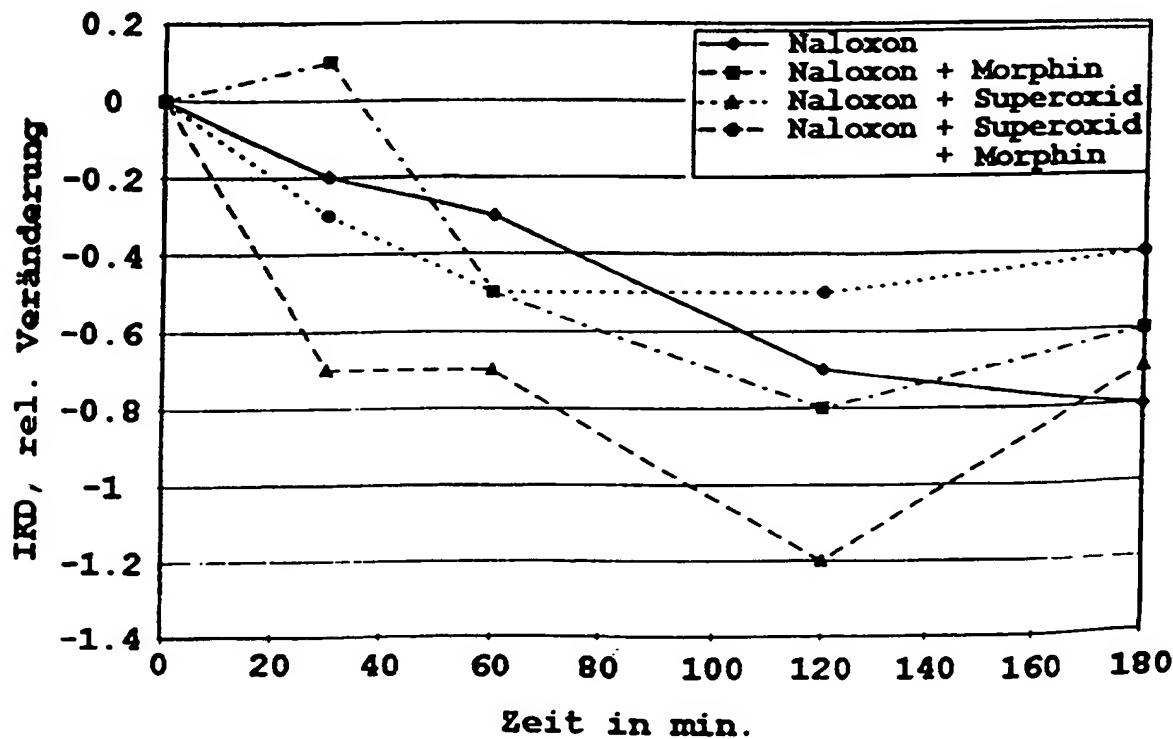


Fig. 7B



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/DE 96/00493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K33/40 // (A61K33/40, 31:645, 31:60, 31:54, 31:485, 31:415,
31:195, 31:19, 31:165)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BIOELECTROMAGNETICS , vol. 11, no. 3, 1990, N.Y., pages 207-212, XP000601381</p> <p>BEARDWOOD, C. J.; JORDI, P. M.: "Effect of negative air ions on morphine-induced changes in the latency of the tail-flick reflex" see abstract</p> <p>-----</p>	1-8

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

3

Date of the actual completion of the international search

16 September 1996

Date of mailing of the international search report

24.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 96/00493

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-8 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Owing to the large number of compounds covered by the claims, the search has been restricted to the general inventive concept and the substances mentioned in the examples given in the description.

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I nationales Aktenzeichen

PT/DE 96/00493

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K33/40 // (A61K33/40, 31:645, 31:60, 31:54, 31:485, 31:415,
31:195, 31:19, 31:165)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BIOELECTROMAGNETICS , Bd. 11, Nr. 3, 1990, N.Y., Seiten 207-212, XP000601381 BEARDWOOD, C. J.; JORDI, P. M.: "Effect of negative air ions on morphine-induced changes in the latency of the tail-flick reflex" siehe Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

3

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. September 1996

24.09.96

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/DE96/00493

Feld I Bemerkungen zu den Anträgen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Anträge kein Recherchenbericht erstellt:

1. Anträge Nr. 1-8
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Anträge Nr. 1-8
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die Anträge definieren, wurde die Recherche auf das allgemeine erfinderische Konzept und die in den Beispielen der Beschreibung genannten Substanzen beschränkt.

3. Anträge Nr. 1-8
weil es sich dabei um abhängige Anträge handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Anträge der internationalen Anmeldung.

2. Da für alle recherchierbaren Anträge die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Anträge der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Anträge Nr. 1-8.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Anträgen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Anträgen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.